

学位授与番号	甲第 1912 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 22 日
氏 名	渡邉 郁子
学位論文題目	TLR2-Mediated Survival of <i>Staphylococcus aureus</i> in Macrophages : A Novel Bacterial Strategy against Host Innate Immunity (マクロファージ内における TLR2 を介した黄色ブドウ球菌の生存：宿主自然免疫に対抗する新奇な細菌の戦略)
論文審査委員	主 査 教 授 山本 博 副 査 教 授 清水 徹 向田 直史

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

インフルエンザやマラリアの例を挙げるまでもなく、感染症は依然として人類の生存を脅かす深刻な疾患であり続けている。私たちの防御手段は、体に備わる免疫システム及びワクチンや抗感染症薬を中心とする医療である。しかし、微生物が免疫を逃れたりワクチンや薬に対する抵抗性を獲得するために、これらの防御機構は決定的ではない。より有効な防御手段を開発するためには、賢い微生物の振る舞いをさらに詳しく知る必要がある。

哺乳類の免疫系を構成する自然免疫と獲得免疫のうち、前者は免疫細胞がパターン認識受容体を介して侵入微生物を感知することで誘導される。そのような受容体のひとつの Toll 様受容体 2 (TLR2) は、主にグラム陽性細菌を認識して液性の自然免疫応答を導くことが知られる。しかし、TLR2 が細胞性免疫応答に関与するかどうかは不明であり、本論文ではこの点が追求された。

渡邉氏は、細胞性自然免疫反応の中心である食食に注目し、TLR2 欠損及び野生型マウスから調製した腹腔マクロファージによる黄色ブドウ球菌の食食反応を解析した。本論文には以下の実験結果が記載されている。

- ・食食程度には両マクロファージ間で差がない。
  - ・食食された細菌の生存程度は、TLR2 欠損マクロファージの方が野生型よりも低い。
  - ・TLR2 欠損マクロファージでは、細菌食食時に 3 種の MAP キナーゼのうち JNK のリン酸化だけが促進されない。
  - ・野生型マクロファージ内での細菌生存程度は JNK 阻害剤の存在で低下する。
  - ・細菌食食時の活性酸素生産程度は、TLR2 欠損マクロファージの方が野生型よりも高い。
- また、野生型マクロファージでの活性酸素生産は JNK 阻害剤の存在で促進される。

これらの結果から渡邉氏は、TLR2 は細菌感染時の細胞性自然免疫応答に関与し、細菌を感知した TLR2 が JNK を介してマクロファージ内での活性酸素生産を低下させると結論した。さらに同氏は、この現象は細菌が宿主内での殺菌を逃れるための戦略だと考察した。

細菌による宿主免疫の利用は他にも例があるが、TLR2 を利用した殺菌回避はこれが初めての報告である。TLR2 欠損マウスへの細菌感染の実験では TLR2 が細菌に有利にばかり働くとは示されず、渡邉氏の考察が正しいかどうかには疑問が残る。しかし、細菌食食時の TLR2 と JNK を介した活性酸素生産抑制を初めて報告した本研究は、今後の細菌感染症分野の研究に大きく貢献する労作であると評価され、学位に値すると判定された。